



(19)

(11) Publication number: **52097978 A**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **51064749**(51) Intl. Cl.: **C07D401/04**(22) Application date: **02.06.76**

(30) Priority:

(43) Date of application  
publication: **17.08.77**(84) Designated contracting  
states:(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND  
LTD**(72) Inventor: **TSUDA NOBUNAO  
ARITA MASAFUMI  
HAMAZAKI TOSHIO  
TSUMAGARI TATSUMI  
GONJO TAKENORI**

(74) Representative:

**(54) PREPARATION OF  
CYCLIC DERIVATIVES**

(57) Abstract:

PURPOSE: Alicyclic derivatives and their salt I(R1-6 are H, halogen CF3 or lower alkyl; n is 1 or 2; m is 0 or 1), e.g. 4,4-bis(4-fluorophenyl)-1-[4-(5-chloro-2oxo-benzimidazoline-1-yl-piperidino) cyclohexane.

COPYRIGHT: (C)1977,JPO&amp;Japio

**BEST AVAILABLE COPY**

17

⑨日本国特許庁

⑩特許出願公開

公開特許公報

昭52-97978

⑤Int. Cl. <sup>2</sup>	識別記号	⑥日本分類	庁内整理番号	④公開	昭和52年(1977)8月17日
C 07 D 401/04 //		16 E 431.1	7169-44	発明の数	1
A 61 K 31/445		30 G 133.311	6617-44	審査請求	未請求
(C 07 D 401/04		30 H 111	5727-44		
C 07 D 211/58		30 H 111.5	5727-44		
C 07 D 235/26 )		30 H 123.5	5727-44		
		30 H 321.31	5727-44		
		30 H 321.5	5727-44		

(全 7 頁)

④脂環式誘導体の製造法

②特 願 昭51-64749  
 ②出 願 昭51(1976)1月5日  
 特 願 昭51-1030の分割  
 ⑦発 明 者 津田宣直  
 福岡県築上郡吉富町大字広津13  
 36  
 同 有田雅文  
 中津市中央町2丁目5の20

⑦発 明 者 浜崎俊男  
 中津市宮夫深町172の19  
 同 津曲立身  
 中津市大字万田566番地の7  
 同 権丈武徳  
 福岡県築上郡吉富町大字広津13  
 36  
 ⑦出 願 人 吉富製薬株式会社  
 大阪市東区平野町3丁目35番地  
 ④代 理 人 弁理士 高官城勝

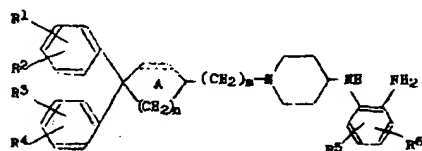
明 細 書

1. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

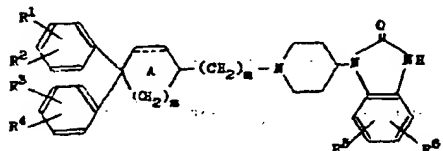
2. 特許請求の範囲

1. 一般式



で表わされる化合物を前記反応に付すことを特徴

とする、一般式



で表わされる脂環式誘導体またはその塩の製造法。

〔上記式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は

同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフル

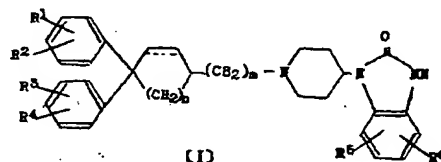
オロメチルまたは低級アルキルを示す。環Aの点

線はこの部分が二重結合を形成していてもよいこ

とを示す。nは1, 2を、mは0, 1を示す。〕

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式〔I〕



〔式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同一

または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオ

ロメチルまたは低級アルキルを示す。環Aの点線は

この部分が二重結合を形成していてもよいことを

示す。nは1, 2を、mは0, 1を示す。(好ま

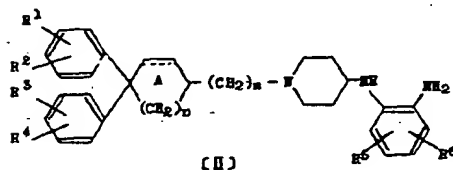
134

しくは、 $n$ が1の場合、 $m$ は0、1であり、 $n$ が1の場合、 $m$ は0である。))

で表わされる脂環式誘導体および既述的に許容しうるそれらの塩の製造法に関するものであり、これら新規化合物は中枢神経抑制作用、鎮痛作用、鎮痙作用、冠血管拡張作用、降圧作用などを有し医薬として有用である。

前記一般式〔I〕で表わされる新規化合物は、

一般式〔II〕



〔式中の $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, m$ , 環Aの炭素は前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物を調製させることにより製造

シアン酸アルカリ金属を用いた場合、希釈剤として、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの水溶性溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミドなどの非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒（たとえば水-メタノール）などが挙げられるが好適には水、エタノールなどの水溶性溶媒である。反応温度は80～150℃が適当である。

尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル、クロール炭酸アルキルを用いた場合、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことができる。好適には後者の方が望ましい。反応温度は100～250℃が適当である。

反応時間は、炭化試剤により異なるが、一般に1～48時間が適当である。

することが出来る。

炭化反応は、炭化試剤として、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、シアン酸アルカリ金属（シアン酸カリウム、シアン酸ナトリウムなど）、尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル（炭酸ジエチル、炭酸ジメチルなど）、クロール炭酸アルキル（クロール炭酸エチルなど）などを用い、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことが出来る。

ホスゲン、カルボニルジイミダゾールを用いた場合、希釈剤として、ベンゼン、トルエン、ケレレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アトリエドロフラン、ジオキサン、エチレンジオキソールジメチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、メチレンクロライドなどが使用され、0℃～100℃程度で充分反応は進行する。

本発明によれば、一般式〔I〕の化合物において環Aがシクロヘキセン環、シクロペンテン環、あるいはシクロペンテン環の場合に、不斉炭素が生じ、通常光学的に不活性なラセミ体が得られる。このラセミ体は通常よく知られた方法により、光学活性体に分割することが出来る。

上記方法で、合成された一般式〔I〕の塩基は、既述的に許容されうる酸付加塩および四級塩にすることが出来る。塩を形成するための酸として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、および酢酸、プロピオン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メチルスルホン酸、ペラトルエンスルホン酸の如き有機酸類から適宜選択することが出来る。昇酸塩化剤としては、ジメチル硫酸、ジエ

135

ナル酸、メトキシイソブチル、エチルブトミ  
ドなどが挙げられる。

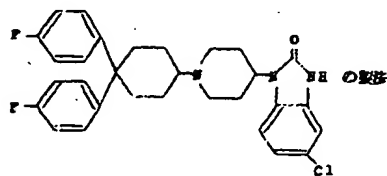
—以下余白—

特開昭52-97978 (5)

以下実施例をあげて本発明の製造法をより具体

的に説明する。

実施例 1



4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-  
〔4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピペ  
リジノ〕シクロヘキサナム 7 g、尿素 4 g の混  
合物を 110℃にて 5 時間加熱攪拌する。冷後、  
水を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗、芒硝  
乾燥する。母液を留去し、得られたオイルを、展  
開溶媒クロロホルム次いでクロロホルム：ノタノ  
ール=24：1にてシリカゲルカラムクロマトを  
行くと、主生成物を結晶で得る。これをクロロホ

ルム：ノタノール=1：1の混合溶媒から再結晶  
すれば、融点 219~224℃での 4,4-ビス(4-フル  
オロフェニル)-1-〔4-(3-クロ  
ロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピ  
ペリジノ〕シクロヘキサナムが白色結晶として得  
られる。これを徐々に昇華装置とし、含水ノタ  
ノールにて再結晶すれば、融点 310℃以上(分  
解)の塩化物を白色結晶として得る。

尚、原料として使用した 4,4-ビス(4-フ  
ルオロフェニル)-1-〔4-(2-アミノ-4  
-クロロアニリノ)ピペリジノ〕シクロヘキサ  
ンが新炭化合物で以下のようにして調製する。

4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-  
(4-アミノピペリジノ)シクロヘキサナム(2 当  
量、1 水和物の融点 275~279℃) 9 g、  
2,3-ジクロル-1-ニトロベンゼン 4 g、

炭酸カリウム 1.3 g、ヨウ化カリウム 4 g、シク  
ロヘキサノール 80 ml の混合物を攪拌下 2 時間  
回流する。冷後、これに水を多量加えしばらく攪  
拌する。析出する赤褐色結晶を採取し、水洗する。  
これをクロロホルムに溶解させ、水洗し、芒硝乾  
燥する。母液を留去し、アセトンを加え、放置す  
ると結晶析出する。これをエタノールより再結晶  
すれば、融点 210~211℃での 4,4-ビス(4-フル  
オロフェニル)-1-〔4-(2-ニ  
トロ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ〕シクロヘ  
キサナムが黄色結晶として得られる。常法どおり塩  
化物とし、ノタノール：エタノール=1：1の混  
合溶媒から再結晶すれば、融点 284℃でのモノ塩  
化物が黄色結晶として得られる。

次いで、4,4-ビス(4-フルオロフェニル  
)-1-〔4-(2-ニトロ-4-クロロアニリ

ノ)ビペリジノ]シクロヘキササン $5g$ 、炭粉

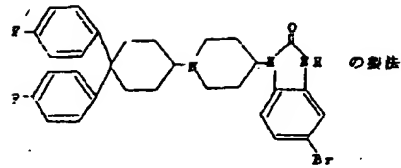
$10g$ 、水 $15ml$ 、イソプロパノール $15ml$ の混合物を水面上、攪拌器下、濃硫酸 $8ml$ を徐々に添加する。全量添加後、3時間攪拌反応する。その後、水を加え、水酸化ナトリウムにてアルカリ化する。クロロホルムを加え、しばらく攪拌し、不溶物はセライトにて除去する。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥し、常圧留去する。残油にイソプロピルエーテルとエーテルの混合溶液を加え、所望し、へきをこすると、融点 $132 \sim 133^\circ C$ の4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキササンが赤褐色結晶として得られる。常法どおり、酢酸塩とし、含水エタノールから再結晶すれば、融点 $218 \sim 211^\circ C$ の3塩酸塩が赤褐色結晶として得られる。

$301^\circ C$ 以上(分解)の4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-ブロモ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキササン塩酸塩が白色結晶として得られる。常法によりこれを塩基にもどし、エタノール:ノタノール=1:1から再結晶すれば、融点 $217 \sim 213^\circ C$ の塩基が得られる。

尚、原料として使用した4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサンは新合成化合物で以下のようにして調製する。

4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノビペリジノ)シクロヘキササン(2塩酸塩・1水和物)の融点 $275 \sim 279^\circ C$ ) $24g$ 、2,5-ジブロモニトロベンゼン $56g$ 、炭酸カリウム $28g$ 、ヨウ化カリウム $0.1g$ 、シクロヘ

# 実施例2



の製法

4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキササン $61g$ 、クレタン $106g$ の混合物を $185^\circ C$ にて5時間加熱攪拌する。冷却、水、クロロホルムを加えしばらく攪拌する。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥する。炭酸を留去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:ノタノール=20:1にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を常法により酢酸塩とし、次いでこれを活性炭処理後、90%含水ノタノールから再結晶すれば、融点

キチノール $70ml$ の混合物を攪拌下、48時間還流する。冷却、これに水、クロロホルムを加え、しばらく攪拌させる。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥させる。炭酸留去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:ノタノール=20:1にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を、エーテルから結晶化させ、エタノールから再結晶すれば、融点 $205 \sim 200^\circ C$ の4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキササンが橙黄色結晶として得られる。

次いで、4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキササン $46g$ 、炭粉 $6g$ 、水 $8ml$ 、イソプロパノール $8ml$ の混合物を水

粉上、攪拌混練させ、これに硫酸10gを加えて加圧する。全量を加後、2時間攪拌混練する。冷却後、水を加えて炭酸カリウムにてアルカリ化する。クロロホルムにて抽出し、不溶物はセライトにて除去する。クロロホルム層を水洗、芒硝乾燥し、溶媒を除去する。得られたオイルにアルコールを加え、溶媒を除去する。エーテルとノルマルの炭酸カルシウムから結晶化させ、同じ溶媒にて再結晶すれば、融点263度の4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[(4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ビベリジノ)]シクロヘキサン・2塩酸塩が淡黄色結晶として得られる。

実施例1、2と同様に、たとえ次の化合物を製造することができる。

(1) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[(4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]

の融点268~272度

(6) 4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[(4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]シクロヘキサン、融点258~

261度

(7) 4,4-ビス(4-トリル)-1-[(4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]-2-シクロヘキセン、融点218~228度

(8) 4,4-ビス(4-トリル)-1-[(4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]-2-シクロヘキセン、融点151~153度

(9) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[(4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]シクロヘキサ

シクロヘキサン、融点219~223度

(2) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[(4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]シクロヘキサン、融点235~237度

(3) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[(4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]-2-シクロヘキセン、融点265~267度

(4) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[(4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]-2-シクロヘキセン、融点217~219度

(5) 4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[(4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]-2-シクロヘキセン、融点256~259度

ン、融点256~259度

(10) 4,4-ビス(4,4-ジフルオロフェニル)-1-[(4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]シクロヘキサン、融点265~269度

(11) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]-2-シクロヘキセン、融点222~226度

(12) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビベリジノ)]シクロヘキサン、融点254~257度、塩酸塩の融点300度以上(分解)

(13) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(4-(5-フルオロ-2-オキソベン

130

ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロ

ヘキサン、融点252~257で

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5,6-ジクロロ-2-オキソベンズ

イミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘ

キサン、融点275~280で、収率約1水和

体の融点315~319で(分解)

例 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル

)1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズ

イミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シ

クロヘキサン、融点124~126で(粉末品)、

収率約251~253で

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミ

ダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロ

ヘキサン、融点140~144で、収率約1/2

2-シクロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シ

クロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-メチル-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-ブromoフェニル)-1-

[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾ

リン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5,6-ジフルオロ-2-オキソベン

ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロ

ヘキサン、

例 4,4-ビス(4-トリフルオロメチルフェ

ニル)1-[4-(5-クロロ-2-オキソベン

ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロ

ヘキサン、融点133~134で

例 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-

イル)ビペリジノ]シクロペンタン、融点142

~145で

例 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロペ

ンタン、融点203~206で

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-

2-シクロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シ

クロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シ

クロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シ

クロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シ

クロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シ

クロヘキサン、

例 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シ

クロヘキサン、

代理人: 弁理士 高宮誠一 書

139

## 手 続 補 正 書

昭和52年1月21日

特許庁長官 片山石郎殿

## 1. 事件の表示

昭和51年特許願第64749号

## 2. 発明の名称

炭素式誘導体の製造法

## 3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住 所

大阪市東区平野町8丁目35番地

名 称

吉富製炭株式会社

(672)

代表者 田坂元祐

## 4. 代 理 人

住 所

大阪市東区平野町8丁目35番地

氏 名

吉富製炭株式会社内

(680)

弁護士 高宮城 勝

## 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 4. 補正の内容

明細書第21頁5行の「・・・ヘキサン、」

の次に「融点253～256℃、塩酸塩の融点

306～309℃(分解)」を挿入する。

以 上

## 手 続 補 正 書

昭和52年3月18日

特許庁長官 片山石郎殿

## 1. 事件の表示

昭和51年特許願第64749号

## 2. 発明の名称

炭素式誘導体の製造法

## 3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住 所

大阪市東区平野町8丁目35番地

名 称

吉富製炭株式会社

(672)

代表者 田坂元祐

## 4. 代 理 人

住 所

大阪市東区平野町8丁目35番地

氏 名

吉富製炭株式会社内

(680)

弁護士 高宮城 勝

## 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 6. 補正の内容

(1)明細書第21頁8行の「・・・ヘキサン、」

の次に「1水和物の融点267～269℃、塩酸

塩の融点317℃以上(分解)」を挿入する。

(2)同書同頁15行の「ヘキサン、」の次に「3/2

水和物の融点255～257℃、塩酸塩の融点

312℃以上(分解)」を挿入する。

以 上



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**